

GESTIONE DOMICILIARE DEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA SARS-CoV-2

Premessa

Il presente documento, redatto da un apposito Gruppo di Lavoro costituito da rappresentanti istituzionali, professionali e del mondo scientifico, illustra le modalità di gestione domiciliare del paziente affetto da COVID-19 da parte del Medico di Medicina Generale (di seguito MMG) e del Pediatra di Libera Scelta (di seguito PLS) sulla base delle conoscenze disponibili a oggi.

Vista la costante evoluzione delle conoscenze sull'infezione da SARS-CoV-2, sul decorso della malattia COVID-19 e sulle possibilità terapeutiche, il documento, in continuità con i precedenti testi riportati nelle Circolari del 30 Novembre 2020 e del 26 Aprile 2021, viene periodicamente aggiornato dal Gruppo di lavoro al fine di rendere le indicazioni in esso contenute conformi alla pratica clinica internazionale sulla base delle emergenti conoscenze scientifiche.

La complessità dell'infezione da SARS-CoV-2 è stata progressivamente disvelata dallo studio dei meccanismi fisiopatogenetici ed immunitari implicati e dall'evidenziarsi della molteplicità delle manifestazioni cliniche da essa causate. In parallelo si è progressivamente affinata e adattata la gestione clinica dei pazienti colpiti da COVID-19. L'evoluzione della terapia ha potuto altresì tener conto dei risultati di diversi tentativi terapeutici.

Va anche opportunamente sottolineato come sull'efficacia di alcuni approcci terapeutici permangano tuttora larghi margini d'incertezza e come l'impiego di determinati schemi terapeutici dipenda dalla severità delle manifestazioni cliniche presentate dai malati o non si applichi ai pazienti nelle fasi iniziali di malattia.

Non casualmente, vi è forte raccomandazione che soprattutto i malati che presentano la sintomatologia più grave (pazienti ospedalizzati) vengano inclusi in *clinical trials* la cui conduzione è mirata a definire in maniera conclusiva il ruolo delle diverse opzioni di trattamento.

Decorso clinico

Il decorso clinico dell'infezione può essere riassumibile in tre fasi:

- una fase iniziale durante la quale SARS-CoV-2, dopo essersi legato al suo recettore (noto essere la molecola ACE2) ed essere penetrato all'interno delle cellule dell'ospite, inizia la replicazione. In un'elevata percentuale di casi, specie nei soggetti più giovani, l'infezione è del tutto asintomatica. Nei casi sintomatici, questa fase si caratterizza clinicamente per la presenza di malessere generale e sintomi lievi-moderati (come mal di testa, raffreddore, malessere, mal di gola, perdita del gusto e dell'olfatto), febbre e tosse secca. Quando il sistema immunitario dell'ospite riesce a bloccare l'infezione in questo stadio, il decorso risulta essere benigno nella grande maggioranza dei casi;

- la malattia può poi evolvere verso una seconda fase, caratterizzata da alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare causate sia dagli effetti citopatici del virus, sia dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale, molto spesso bilaterale, associata ad una sintomatologia respiratoria che nella fase precoce è generalmente limitata, ma che può, successivamente, sfociare verso una progressiva instabilità clinica con insufficienza respiratoria e necessità di ossigenoterapia. Il fenomeno della cosiddetta "ipossiemia silente", caratterizzato da bassi valori di ossigenazione ematica in assenza di sensazione di dispnea soggettiva, è caratteristico di questa fase di malattia;
- quest'ultimo scenario, in un numero limitato di persone, può evolvere verso un quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iperinflammatorio, che determina conseguenze locali e sistemiche e rappresenta un fattore prognostico negativo producendo, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e, talvolta, permanenti (fibrosi polmonare). Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano ad una ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) grave e in alcuni casi all'innescio di fenomeni di coagulazione intravascolare disseminata. In questa fase, si è osservata un'alterazione progressiva di alcuni parametri infiammatori quali PCR, ferritina, e citochine pro-infiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF α) e coagulativi, quali aumentati livelli dei prodotti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia.

Sulla base di queste tre fasi patogenetiche, i *National Institutes of Health* (NIH) statunitensi hanno formulato una classificazione, fondata anche su criteri radiologici, in cui si individuano 5 stadi clinici della malattia COVID-19, riassunti nella Tabella 1.

Tabella 1: Stadi clinici della malattia COVID-19 in base alla classificazione NIH.

Stadio	Caratteristiche
Infezione asintomatica o presintomatica	Diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2 in completa assenza di sintomi
Malattia lieve	Presenza di sintomatologia lieve (es. febbre, tosse, alterazione dei gusti, malessere, cefalea, mialgie), ma in assenza di dispnea e alterazioni radiologiche
Malattia moderata	SpO ₂ \geq 94% e evidenza clinica o radiologica di polmonite
Malattia severa	SpO ₂ <94%, PaO ₂ /FiO ₂ <300, frequenza respiratoria >30 atti/min (nell'adulto), o infiltrati polmonari > 50%
Malattia critica	Insufficienza respiratoria, shock settico, e/o insufficienza multiorgano

I dati di letteratura attualmente disponibili hanno evidenziato un'associazione significativa tra l'incidenza di forme clinicamente severe d'infezione di COVID-19 e le seguenti condizioni:

- età > 65 anni;
- sesso maschile;
- abitudine tabagica;
- patologie croniche quali:
 - neoplasie,
 - stati di immunodepressione,
 - obesità (BMI ≥ 30 kg/m²),
 - malattia cerebrovascolare,
 - demenze, disturbi psicotici, patologie neurodegenerative,
 - malattie cardiovascolari (come ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, cardiomiopatie, malattia coronarica),
 - diabete mellito di tipo I e di tipo II,
 - insufficienza renale cronica,
 - pneumopatie croniche (BPCO, asma grave o moderata, fibrosi cistica, fibrosi polmonare, interstiziopatie, ipertensione polmonare).

Si sottolinea inoltre che le persone non vaccinate risultano a più alto rischio di sviluppare forme clinicamente gravi d'infezione COVID-19 rispetto alle persone vaccinate. La protezione conferita dal ciclo di vaccinazione primaria e, ancor più, dalla somministrazione della dose di richiamo (dose booster) protegge, infatti, significativamente dal rischio di sviluppare forme severe di COVID-19¹.

I pazienti a basso rischio sono definiti dall'assenza di fattori di rischio aumentato di peggioramento clinico (ad esempio patologie neoplastiche o immunodepressione) e sulla base delle seguenti caratteristiche:

- ***sintomatologia simil-influenzale (ad esempio rinite, tosse senza difficoltà respiratoria, mialgie, cefalea);***
- ***assenza di dispnea e tachipnea (documentando ogni qualvolta possibile la presenza di una SpO₂ > 92%);***
- ***febbre ≤ 38 °C o > 38 °C da meno di 72 ore;***
- ***sintomi gastro-enterici (in assenza di disidratazione e/o plurime scariche diarroiche);***
- ***astenia, ageusia / disgeusia / anosmia.***

¹ Bollettino ISS della sorveglianza integrata COVID-19 in Italia “Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale 12 gennaio 2022”.

Va sottolineato che alcuni parametri considerati per la valutazione del paziente con COVID-19 potrebbero essere di difficile riscontro negli anziani. In questa popolazione, infatti, la presenza dei sintomi tipici dell'infezione, quali ad esempio febbre, tosse, disturbi gastrointestinali, ageusia/disgeusia e anosmia, sono riscontrati meno frequentemente rispetto ai giovani. Inoltre, i deficit di comunicazione comunemente associati ad alcune patologie dell'età avanzata (per esempio demenza) possono rendere difficile l'identificazione di tali sintomi. Nel paziente anziano, quindi, è importante considerare alcuni sintomi atipici di COVID-19 come indicatori di presenza/severità di malattia, quali delirium, cadute, apatia, sonnolenza, confusione/disorientamento, modifica stato funzionale.

La Cleveland Clinic ha condotto uno studio con lo scopo di sviluppare un modello statistico che possa stimare il rischio di ospedalizzazione di un paziente affetto da SARS-CoV-2. Lo studio ha portato alla realizzazione di un algoritmo di calcolo (<https://riskcalc.org/COVID19Hospitalization/>) che, sulla base di dati anagrafici, clinici e anamnestici, permette di quantificare questo rischio. Pur con i limiti intrinsecamente legati agli schematismi tipici degli algoritmi e sottolineando la necessità d'integrare le informazioni presenti nello stesso con le connotazioni cliniche e socioassistenziali peculiari del paziente e in esso non contemplate, lo strumento può fornire utili indicazioni sul potenziale profilo di rischio del soggetto che ha sviluppato infezione da SARS-CoV-2.

Scenari di gestione domiciliare

Una corretta gestione del caso fin dalla diagnosi consente di attuare un flusso che abbia il duplice scopo di mettere in sicurezza il paziente e di non affollare in maniera non giustificata gli ospedali e soprattutto le strutture di pronto soccorso.

I MMG e i PLS, grazie alla presenza capillare nel territorio e alla conoscenza diretta della propria popolazione di assistiti, sia in termini sanitari sia in termini sociali, devono ricoprire, in stretta collaborazione con il personale delle USCA (Unità Speciali di Continuità Assistenziale)², con gli infermieri e con eventuali ulteriori unità di assistenza presenti sul territorio, un ruolo cruciale nell'ambito della gestione assistenziale dei malati COVID-19 rispetto ai seguenti aspetti:

- segnalazione ai dipartimenti di prevenzione delle aziende sanitarie locali (ASL)/aziende territoriali sanitarie (ATS), dei casi sospetti nei quali è richiesta l'esecuzione di test diagnostico;

²Decreto-Legge del 17 marzo 2020, n. 18 (convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1 della L. 24 aprile 2020, n. 27)

- esecuzione di test diagnostici³ e predisposizione del referto elettronico con l'indicazione dei relativi esiti, nonché, nel caso di esito positivo e in via opzionale, dei dati di contatto dell'assistito;
- identificazione delle condizioni abitative (applicabilità delle misure di isolamento) e familiari con eventuale presenza di persona in grado di prestare cure e assistenza (*caregiver*);
- educazione del paziente e dei suoi familiari in merito alle misure di prevenzione e controllo delle infezioni in modo da evitare la diffusione dell'infezione;
- monitoraggio e gestione domiciliare dei pazienti che non richiedono ospedalizzazione anche mediante consultazione a distanza con l'ausilio di dispositivi, App o device in possesso del paziente;
- istruzione dei pazienti sull'utilizzo di presidi, App o device di monitoraggio a domicilio;
- prescrizione di norme di comportamento e terapie di supporto;
- istituzione di un'alleanza terapeutica con il paziente e con il *caregiver*;
- identificazione precoce di parametri e/o condizioni cliniche a rischio di evoluzione della malattia con conseguente necessità di ospedalizzazione, anche attraverso strumenti di video consulto;
- realizzazione di test diagnostici rapidi per screening di contatto stretto di caso o per riammissione in comunità^{4,5,6,7};
- identificazione degli assistiti a rischio di sviluppare forme severe di COVID-19;
- identificazione di segni e/o sintomi di natura psichica per cui possa essere opportuna una valutazione da parte del Dipartimento di Salute Mentale (in corso di COVID-19 è documentato da alcuni studi che aumenti il rischio di ansia, sintomi depressivi e rischio suicidario);

³ Circolare del Ministero della Salute del 3 novembre 2020 “*Indirizzi operativi per l’effettuazione dei test antigenici rapidi da parte dei medici di medicina generale (MMG) e i pediatri di libera scelta (PLS)*”

⁴ Circolare del Ministero della Salute n. 705 dell’8 gennaio 2021 “*Aggiornamento della definizione di caso Covid-19 e strategie di testing*”

⁵ Circolare del Ministero della Salute n. 5616 del 15 febbraio 2021 “*Aggiornamento sull’uso dei test antigenici e molecolari per la rilevazione di SARS-CoV-2*”

⁶ Nota tecnica ad interim dell’Istituto Superiore di Sanità “*Esecuzione dei test diagnostici nello studio dei Pediatri di Libera Scelta e dei Medici di Medicina Generale*” (8 novembre 2020);

⁷ Circolare del Ministero della Salute n. 60136 del 30 dicembre 2021 “*Aggiornamento sulle misure di quarantena e isolamento in seguito alla diffusione a livello globale della nuova variante VOC SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529)*”

- identificazione e segnalazione alle strutture di riferimento, secondo le modalità definite a livello regionale e locale, dei pazienti che beneficerebbero di terapia precoce con anticorpi monoclonali o con antivirali in base alle condizioni indicate di seguito.

Nei contesti domiciliari si esplica anche l'intervento infermieristico, in autonomia o in collaborazione con il MMG, con interventi di natura tecnica, preventiva, educativa, riabilitativa, anche in caso di bisogni assistenziali complessi preesistenti o di nuova insorgenza in pazienti COVID positivi (gestione stomie, accessi vascolari a permanenza, etc.).

Strumenti di monitoraggio domiciliare del paziente

Per rendere omogenea e confrontabile la valutazione iniziale del paziente è importante utilizzare uno score che tenga conto della valutazione di diversi parametri vitali. "Anche se i dati finora disponibili relativi alla variante Omicron, attualmente dominante in Italia (dati provenienti da Sud Africa, Regno Unito, Danimarca e Stati Uniti) suggeriscono una riduzione del rischio di ricovero rispetto alla variante Delta, la **valutazione dei parametri al momento della diagnosi di infezione e il monitoraggio quotidiano**, anche attraverso approccio telefonico o in forma di televisita, rimane fondamentale per intercettare in tempi rapidi segni e sintomi di progressione verso forme severe. È importante che il paziente e il suo *caregiver*, se presente, siano resi edotti della necessità di comunicare tempestivamente al MMG/PLS una eventuale variazione dei parametri.

Uno degli score utilizzabili, anche al fine di adottare un comune linguaggio a livello nazionale è il ***Modified Early Warning Score*** (MEWS, Tabella 2), il quale ha il pregio di quantificare la gravità del quadro clinico osservato e la sua evoluzione, pur dovendosi tenere in conto eventuali limiti legati, per esempio, alla valutazione dello stato di coscienza in soggetti con preesistente deterioramento neurologico. Il MEWS, in associazione al dato pulsossimetrico a riposo o sotto sforzo, deve essere utilizzato oltre che nella valutazione iniziale anche durante il periodo di *follow-up*. L'instabilità clinica è correlata all'alterazione dei parametri fisiologici (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, livello di coscienza, saturazione di ossigeno) e permette di identificare il rischio di un rapido peggioramento clinico o di morte. Attraverso la scala MEWS, i pazienti vengono stratificati nei seguenti gruppi di rischio:

- rischio basso/stabile (score 0-2);
- rischio medio/instabile (score 3-4);
- rischio alto/critico (score 5).

Tabella 2: Modified Early Warning Score

	3	2	1	0	1	2	3	Valore
Frequenza Respiratoria		<9		9-14	15-20	21-29	>30
Frequenza Cardiaca		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	>130
Pressione Arteriosa Sistolica	<70	71-80	81-100	101-199		>200	
Livello di coscienza				Vigile	Risponde allo stimolo verbale	Risponde allo stimolo doloroso	Non risponde
Temperatura Corporea (°C)		<35		35-38,4		>38,5	
Comorbidity								Totale

In caso di paziente donna in stato di gravidanza è necessario utilizzare il **Modified Early Obstetric Warning Score** (MEOWS, Tabella 3).

Nel MEOWS ciascun parametro viene graduato in livelli in base ai valori soglia di fisiologia e patologia e a ciascuno di essi, in caso di alterazione, è attribuito un codice colore (giallo o rosso). La presenza e il numero di parametri con valori corrispondenti ai codici colore rosso e giallo forniscono la misura dello scostamento dalla fisiologia normale e il tipo di risposta da attuare.

In particolare, in caso di un parametro rosso (marcatamente alterato) o di due parametri gialli (alterati in misura minore), è urgente contattare il medico.

Per ulteriori indicazioni o approfondimenti si rimanda al documento: “Indicazioni *ad interim* per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19”. Aggiornamento del Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020.

Tabella 3: Modified Early Obstetric Warning Score

Frequenza Respiratoria	≥ 25	≥ 20	11-19		≤ 10
Frequenza Cardiaca	≥120	100-119	61-99	60-51	≤ 50
Pressione Arteriosa Sistolica	≥160	140-159	101-139	91-100	≤ 90
Pressione Arteriosa Diastolica	≥100	90-99	51-89	41-50	≤ 40
SpO2			96-100%		≤ 95
Livello di coscienza	Non risponde	Risponde a stimoli verbali	Vigile		Risponde a stimoli dolorifici
Temperatura Corporea (°C)	≥38	37	36.0-37.4	35.1-35.9	≤ 35.0

Totale parametri rossi
Totale parametri gialli

È opportuno sottolineare che il MEWS ed il MEOWS sono score dinamici proprio perché mirano ad identificare precocemente eventuali variazioni nelle condizioni cliniche del paziente; si ribadisce, pertanto, l'importanza del monitoraggio quotidiano, anche attraverso approccio telefonico, in particolare proprio nei pazienti sintomatici lievi, nei quali una variazione dei parametri rispetto alle determinazioni effettuate al baseline deve essere prontamente identificata vista la probabilità (10-15%) di progressione verso forme più severe. Per un'efficace valutazione, la misurazione dei parametri previsti dallo score deve essere effettuata almeno ogni 12 ore.

Monitoraggio della saturazione dell'ossigeno a domicilio attraverso il pulsossimetro

L'utilizzo clinico del pulsossimetro è validato da decenni di uso diffuso nelle strutture ospedaliere. In pazienti sani adulti, non fumatori, è considerata normale una saturazione superiore a 95%. Con l'aumentare dell'età, in particolare dopo i 70 anni, la capacità di saturazione ossiemoglobinica si può ridurre e presentare valori al di sotto di 94%, in particolare se concomitano patologie polmonari e/o cardiovascolari. I pazienti affetti da COVID-19 a maggior rischio di mortalità sono quelli che si presentano con livelli più bassi di ossigenazione ematica. La pulsossimetria domiciliare, eventualmente associata a una valutazione sotto sforzo in casi selezionati (ad esempio con il "test della sedia" o con il "test del cammino", vedi sotto), fornisce un'informazione medica di cruciale importanza per identificare la cosiddetta "ipossiemia silente", cioè la condizione clinica

caratterizzata da bassi livelli ematici di ossigeno in assenza di significativa sensazione soggettiva di dispnea e di rilevazione di segni di iniziale impegno respiratorio (tachipnea, alitamento delle pinne nasali, utilizzo di muscoli accessori per la respirazione, rientramenti al giugolo, rientramenti intercostali e sottocostali) tipica di COVID-19 e il conseguente rapido peggioramento clinico del paziente. Per converso, valori normali della pulsossimetria forniscono un'informazione affidabile e quantitativa in grado di rendere più sicura la gestione domiciliare. L'utilizzo diffuso del pulsossimetro potrebbe ridurre gli accessi inappropriati ai servizi di pronto soccorso degli ospedali, identificando nel contempo prontamente i pazienti che necessitano di una rapida presa in carico da parte dei servizi sanitari. Va, peraltro, ricordato che il monitoraggio della saturazione dell'ossigeno mediante pulsossimetria potrebbe essere meno affidabile in presenza di condizioni croniche, frequenti soprattutto nel paziente anziano, come aritmie cardiache, ipoperfusione periferica, ipotermia o tremore.

Rimandando a documenti specifici presenti nella bibliografia riportata al termine di questo documento, si sottolinea la relativamente facile realizzabilità, nella maggior parte dei pazienti, del "test del cammino" (che si effettua facendo camminare l'assistito per un massimo di 6 minuti lungo un percorso senza interruzione di continuità di 30 metri monitorando la saturazione dell'ossigeno) o del "test della sedia" (che consiste nell'utilizzo di una sedia senza braccioli, alta circa 45 cm, appoggiata alla parete: il paziente, senza l'aiuto delle mani e delle braccia, con le gambe aperte all'altezza dei fianchi, deve eseguire in un minuto il maggior numero di ripetizioni alzandosi e sedendosi con gambe piegate a 90 gradi, monitorando la saturazione dell'ossigeno e la frequenza cardiaca mediante un pulsossimetro) per documentare la presenza di desaturazione sotto sforzo.

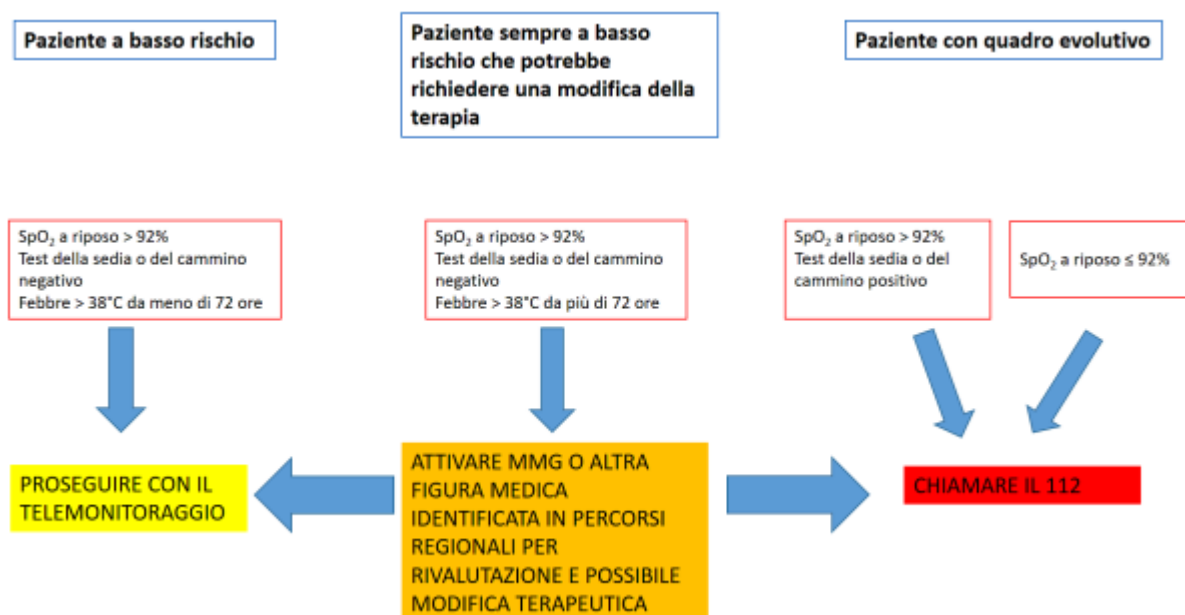
Sulla base dell'analisi della letteratura scientifica disponibile a oggi e sulla base delle caratteristiche tecniche dei saturimetri disponibili in commercio per uso extra-ospedaliero, si ritiene di considerare come valore soglia di sicurezza per un paziente COVID-19 domiciliato il **92% di saturazione dell'ossigeno (SpO₂) in aria ambiente**. Infatti, valori di saturazione superiori a questo limite hanno una assai bassa probabilità di associarsi a un quadro di polmonite interstiziale grave. Inoltre, il margine medio di accuratezza dei saturimetri commerciali è stimabile nell'ordine di $\pm 4\%$. L'insieme di queste considerazioni giustifica la raccomandazione dell'adozione della soglia del 92%, invece del valore del 94% riportato nella classificazione NIH. Nel contesto di valutazione del paziente, si valorizzeranno dinamicamente anche i parametri relativi ad alterazioni marcate della frequenza respiratoria e cardiaca e dello stato di coscienza (vedi MEWS riportato sopra).

Il pulsossimetro da utilizzare in modo affidabile in ambiente extra-ospedaliero deve possedere la marcatura CE come Dispositivo Medico ai sensi della normativa vigente, con classe di rischio non inferiore a IIA.

Il monitoraggio delle condizioni cliniche e della saturazione dell'ossigeno andrà proseguito nel soggetto infettato da SARS-CoV-2 per tutta la durata dell'isolamento domiciliare, in rapporto alle condizioni cliniche e all'organizzazione territoriale. Il paziente dovrà essere istruito sulla necessità di comunicare una variazione dei parametri rispetto alla prima rilevazione e, in particolare, **dovrà comunicare valori di saturazione di ossigeno inferiori al 92%**. Qualora venga esclusa la necessità di ospedalizzazione, potrà essere attivata, con tutte le valutazioni prudenziali di fattibilità del caso, la fornitura di ossigenoterapia domiciliare.

Nel caso di aggravamento delle condizioni cliniche, durante la fase di monitoraggio domiciliare, andrà eseguita una rapida e puntuale rivalutazione generale per verificare la necessità di una ospedalizzazione o valutazione specialistica, onde evitare il rischio di ospedalizzazioni tardive. È largamente raccomandabile che, in presenza di adeguata fornitura di dispositivi di protezione individuale (mascherine, tute con cappuccio, guanti, calzari, visiera), i MMG e i PLS, anche integrati dalle USCA, possano garantire una diretta valutazione dell'assistito attraverso l'esecuzione di visite domiciliari.

Una rappresentazione schematica del monitoraggio del soggetto infettato da SARS-CoV-2 e della dinamica possibilità di transizione da paziente a basso rischio a paziente con un quadro in evoluzione peggiorativa tale da richiedere o una modifica della terapia o un riferimento a strutture di pronto soccorso è delineato nello schema riportato di seguito.



Principi di gestione della terapia farmacologica

Le presenti raccomandazioni si riferiscono alla gestione farmacologica in ambito domiciliare dei casi lievi di COVID-19. Per la definizione di caso si rimanda alla Circolare del Ministero della Salute n. 705 dell'8 gennaio 2021.

Per **caso lieve** si intende: presenza di sintomi come febbre ($>37.5^{\circ}\text{C}$), malessere, tosse, faringodinia, congestione nasale, cefalea, mialgie, diarrea, anosmia, disgeusia, in assenza di dispnea, disidratazione, alterazione dello stato di coscienza.

In questi pazienti è estremamente importante la valutazione iniziale dei fattori di rischio per evoluzione verso forme severe di COVID-19. I pazienti che presentano tali fattori di rischio, infatti, sono candidati alla terapia precoce con anticorpi monoclonali o con i farmaci antivirali orali o per via endovenosa, come descritto nei paragrafi successivi e secondo quanto indicato da AIFA e illustrato nella scheda alle pagg. 23-29 e nelle figure seguenti.

Dal punto di vista diagnostico si sottolinea che tra le metodiche di diagnostica per immagini del torace può essere utilizzata anche l'ecografia, che può essere effettuata anche al domicilio del paziente da personale adeguatamente formato.

In particolare, nei soggetti a domicilio asintomatici o paucisintomatici, sulla base delle informazioni e dei dati attualmente disponibili, si forniscono le seguenti raccomandazioni di gestione clinica:

- **costante e accurato monitoraggio dei parametri vitali e delle condizioni cliniche del paziente, inclusa la misurazione periodica della saturazione dell'ossigeno tramite pulsossimetria (si raccomanda di considerare come valore soglia di sicurezza per un paziente COVID-19 domiciliato il 92% di saturazione dell'ossigeno (SpO_2) in aria ambiente);**
- **trattamenti sintomatici (ad esempio paracetamolo o farmaci antinfiammatori non steroidei -FANS- in caso di febbre o dolori articolari o muscolari, a meno che non esista chiara controindicazione all'uso). Si ricorda che paracetamolo e farmaci antinfiammatori non steroidei hanno meccanismi d'azione differenti e, alle dosi correntemente impiegate, il primo non ha proprietà antinfiammatorie, ma, al contrario, è di utilità per il suo effetto antipiretico e analgesico. Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico;**
- **appropriate idratazione e nutrizione, in particolare nei pazienti anziani. Nel paziente immobilizzato, visto l'aumentato rischio di sarcopenia va garantito un appropriato apporto proteico;**
- **promuovere, nei limiti consentiti dalle condizioni cliniche del paziente, l'attività fisica a domicilio che, anche se limitata, contribuisce a prevenire le conseguenze**

dell'immobilizzazione e dell'allettamento e può consentire una riduzione dell'indicazione all'utilizzo dell'eparina;

- raccomandare di assumere preferenzialmente, durante il riposo e compatibilmente con le condizioni del paziente, la posizione prona;
- valutazione, nei pazienti a rischio di progressione di malattia, della possibilità di trattamento precoce con anticorpi monoclonali o farmaci antivirali (nirmatrelvir/ritonavir, remdesivir, molnupiravir) da parte delle strutture abilitate alla prescrizione;
- i pazienti in trattamento immunosoppressivo cronico in ragione di un precedente trapianto di organo solido piuttosto che per malattie a patogenesi immunomediata, potranno proseguire il trattamento farmacologico in corso a meno di diversa indicazione da parte dello specialista curante;
- non utilizzare routinariamente corticosteroidi. L'uso dei corticosteroidi è raccomandato esclusivamente nei soggetti con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno. L'impiego di tali farmaci a domicilio può essere considerato solo in pazienti con fattori di rischio di progressione di malattia verso forme severe, in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia ove non sia possibile nell'immediato il ricovero per sovraccarico delle strutture ospedaliere. L'utilizzo della terapia precoce con steroidi si è rivelata inutile, se non dannosa, in quanto in grado di inficiare lo sviluppo di un'adeguata risposta immunitaria;
- non utilizzare routinariamente eparina. L'uso di eparine a basso peso molecolare (EBPM) è indicato solo nei soggetti allettati o con ridotta mobilità a dosi profilattiche allo scopo di prevenire il tromboembolismo venoso, in assenza di controindicazioni;
- evitare l'uso empirico di antibiotici. La mancanza di un solido razionale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti con la sola infezione virale da SARS-CoV-2 non consentono di raccomandare l'utilizzo degli antibiotici, da soli o associati ad altri farmaci. Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può, inoltre, determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future. Il loro eventuale utilizzo è da riservare esclusivamente ai casi nei quali l'infezione batterica sia stata dimostrata da un esame microbiologico e a quelli in cui il quadro clinico ponga il fondato sospetto di una sovrapposizione batterica;

- **non utilizzare idrossiclorochina la cui efficacia non è stata confermata in nessuno degli studi clinici randomizzati fino ad ora condotti;**
- **non somministrare farmaci mediante aerosol se in isolamento con altri conviventi per il rischio di diffusione del virus nell'ambiente;**
- **non modificare, a meno di stringente ragione clinica, le terapie croniche in atto per altre patologie (es. terapie antiipertensive, ipolipemizzanti, ipoglicemizzanti, anticoagulanti o antiaggreganti, terapie psicotrope), in quanto si rischierebbe di provocare aggravamenti di condizioni preesistenti che possono avere anche un importante impatto sulla prognosi;**
- **evitare l'uso di benzodiazepine, soprattutto ad alto dosaggio, in considerazione dei possibili rischi di depressione respiratoria.**

Si segnala che non esistono, a oggi, evidenze solide e incontrovertibili (ovvero derivanti da studi clinici controllati) di efficacia di **supplementi vitaminici e integratori alimentari** (ad esempio vitamine, inclusa vitamina D, lattoferrina, quercitina), il cui utilizzo per questa indicazione non è, quindi, raccomandato.

Per una più completa valutazione delle diverse categorie di farmaci da utilizzare nelle diverse fasi della malattia in relazione alle prove di efficacia disponibili, si fornisce di seguito una panoramica generale delle linee di indirizzo AIFA sulle principali categorie di farmaci. Le raccomandazioni fornite riflettono la letteratura e le indicazioni esistenti. Si basano anche sulle Schede Informative AIFA che sono aggiornate in relazione alla rapida evoluzione delle evidenze scientifiche (<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>).

Avvio del paziente alla terapia con anticorpi monoclonali o antivirali

Attualmente in Italia per i pazienti con Covid-19 lieve – moderato che non necessitano di ospedalizzazione sono disponibili diversi trattamenti basati sulla somministrazione di anticorpi monoclonali o di agenti antivirali. Per entrambe le tipologie di trattamento, la maggiore efficacia si osserva con la somministrazione precoce rispetto all'esordio dei sintomi, possibilmente entro le 72 ore. Attualmente l'indicazione alla terapia sia con anticorpi monoclonali che con antivirali è rappresentata da soggetti con malattia lieve-moderata non ospedalizzati e non in ossigenoterapia che presentino fattori di rischio per lo sviluppo di Covid-19 grave. In accordo con le specifiche determinate autorizzative dell'AIFA, la selezione del paziente da trattare con anticorpi monoclonali o con antivirali è affidata ai MMG, ai PLS, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con **pazienti affetti da COVID-19 di recente**

insorgenza e con sintomi lievi-moderati. Questi devono essere indirizzati rapidamente ai **centri abilitati alla prescrizione ed alla somministrazione/dispensazione di tali farmaci** per il COVID-19 identificati dalle Regioni. Sia gli anticorpi monoclonali che gli antivirali per la cura del Covid-19 sono soggetti a registro di monitoraggio AIFA, in attuazione del DM 6 febbraio 2021 (pubblicato in GU n.32 dell'8 febbraio 2021).

Anticorpi monoclonali

In Italia sono disponibili al momento tre diversi trattamenti a base di anticorpo monoclonale anti-SARS-CoV-2: l'associazione casirivimab/imdevimab e l'anticorpo sotrovimab, che hanno già ricevuto l'autorizzazione da EMA, e l'associazione bamlanivimab/etesevimab che è stata resa disponibile in Italia ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreti ministeriali del 6 febbraio 2021, del 12 luglio 2021 e del 26 gennaio 2022). È raccomandato il trattamento nell'ambito di contesti assistenziali che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi (es. shock anafilattico) secondo i percorsi che devono essere identificati ed implementati a livello regionale, favorendo quanto più possibile una somministrazione capillare e di prossimità ai pazienti, anche in sedi decentrate. Tali percorsi necessitano di un coordinamento continuativo, chiaro ed efficace tra i MMG/PLS e i Centri abilitati e la rete dei servizi territoriali anche per il supporto dei medici del territorio in merito ad eventuali eventi significativi successivi alla somministrazione con esordio ritardato. Il trattamento con anticorpi monoclonali deve essere iniziato il più precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi, preferenzialmente entro le prime 72 ore, e comunque non oltre i sette giorni dall'esordio degli stessi, dopo i quali non è stata riscontrata efficacia terapeutica.

L'efficacia di questi farmaci potrebbe essere ridotta nei pazienti che presentano anticorpi anti SARS-COV 2 o per alcune varianti virali; di questo si dovrà tener conto in sede di scelta terapeutica anche in relazione alla situazione epidemiologica locale. In particolare, tutti gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 disponibili in Italia (bamlanivamb/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab) mantengono una adeguata attività antivirale nei confronti delle varianti alfa (lignaggio B.1.1.7) e delta (lignaggio B.1.617.2), mentre l'attività neutralizzante della combinazione bamlanivamb/etesevimab, differentemente dagli altri anticorpi monoclonali disponibili in Italia (casirivimab/imdevimab e sotrovimab), è assente nei confronti delle varianti beta (B.1.351) e gamma (P.1). I dati relativi all'efficacia sulla variante Omicron indicano una sostanziale inefficacia delle combinazioni bamlanivamb/etesevimab e casirivimab/imdevimab, mentre sotrovimab sembra mantenere un'adeguata efficacia. Attualmente, alla luce della larghissima prevalenza della variante Omicron sul territorio italiano (stimata al 95,8 % dall'indagine

rapida condotta dall'Istituto Superiore di Sanità il 17 gennaio⁸) e dell'oggettiva difficoltà nell'effettuare capillarmente la determinazione della variante responsabile dell'infezione in ogni soggetto, è raccomandabile un uso preferenziale di sotrovimab, vista la sua capacità neutralizzante rispetto alle varianti di SARS-CoV-2 circolanti. L'uso di altri anticorpi monoclonali potrà essere raccomandato in presenza accertata di variante Delta o di altre varianti ad essi sensibili (cfr. tabella presente pagina 27).

L'indicazione all'uso di anticorpi monoclonali, inoltre, potrà variare nel tempo in funzione della variante di SARS-CoV-2 prevalente nel Paese e della sua sensibilità ai diversi prodotti disponibili.

In base all'avanzamento delle conoscenze, delle disponibilità diagnostiche, delle eventuali difficoltà logistico-organizzative e della situazione epidemiologica, infine, potrà essere considerata l'opportunità di determinare la variante virale implicata nell'infezione prima di decidere su quale anticorpo o combinazione di anticorpi monoclonali orientare la scelta terapeutica.

La terapia con anticorpi monoclonali anti SARS-CoV-2 deve essere riservata, in base alle evidenze di letteratura, a pazienti con COVID-19 di recente insorgenza (al meglio entro 72 ore dalla diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2 e comunque sintomatici da non oltre 7 giorni), con infezione confermata da SARS-CoV-2 di grado lieve o moderato e definiti ad alto rischio di sviluppare forme gravi in accordo alle determinazioni autorizzative per la presenza delle condizioni elencate nell'apposita scheda riportata alle pagine 23-29 del presente documento. Il trattamento oltre i 7 giorni dall'esordio dei sintomi può essere previsto solo in soggetti ospedalizzati non per COVID-19 con immunodeficienza e che presentino sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare. La precedente vaccinazione anti COVID-19 non costituisce controindicazione alla somministrazione di anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 nei casi che ricadano nei criteri clinici stabiliti.

In caso di paziente in stato di gravidanza con fattori di rischio per evoluzione severa, l'effettuazione del trattamento con anticorpi monoclonali è demandata al giudizio clinico dei medici curanti basato su una valutazione rischi/benefici specifica per il singolo caso, non essendo disponibili, allo stato attuale, evidenze sufficienti in merito.

Si segnala, inoltre, che la combinazione casirivimab/imdevimab (al dosaggio di 1200/1200 mg per via EV) è stata autorizzata anche nei soggetti ospedalizzati come da inserimento in L648/96 (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1134592/Determina_DG-1414-2021_L.648-

⁸ Comunicato Stampa N°08/2022 - Covid-19, flash survey Iss: il 17 gennaio il 95,8% dei campioni positivi a Omicron
Pubblicato 28/01/2022

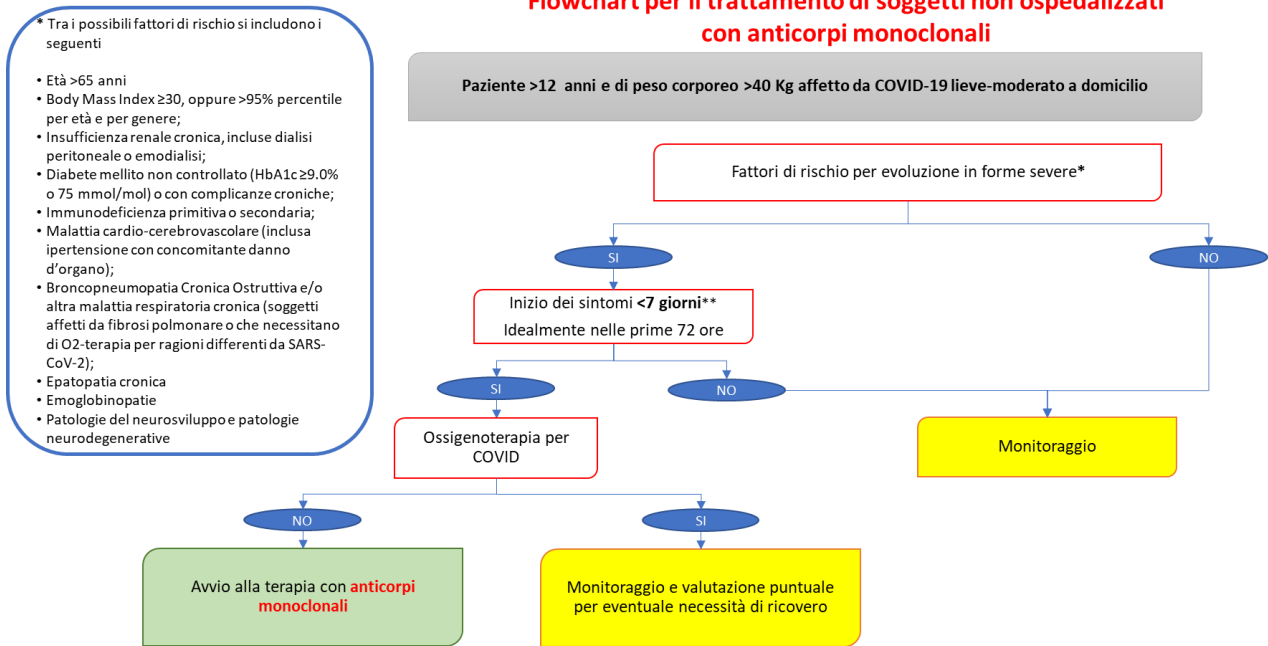
[96 mAB Roche casirivimab imdevimab.pdf](#)), tuttavia si ricorda che tale combinazione non è efficace contro la variante omicron attualmente prevalente. In Italia sono attivi quattro studi clinici finanziati da AIFA nell'ambito della Ricerca Indipendente proprio al fine di valutare l'efficacia comparativa dei differenti anticorpi disponibili

(https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307084/Bando_Monoclonali-Graduatoria_finale.pdf).

Infine, si segnala che è stata recentemente resa disponibile l'associazione tixagevimab-cilgavimab (Evusheld[®]), che mantiene una parziale attività nei confronti della variante omicron, per la profilassi pre-esposizione del COVID-19, in presenza di sierologia negativa, in soggetti con grave stato di compromissione del sistema immunitario⁹. In soggetti a rischio (affetti da immunodeficienze primitive, trapiantati o con patologia onco-ematologica in trattamento), sempre in presenza di sierologia negativa, è autorizzata anche la profilassi con casirivimab/imdevimab, che tuttavia non è efficace contro la variante omicron attualmente prevalente. Trattandosi di soggetti in trattamento specialistico per la condizione di grave immunosoppressione è opportuno che la profilassi venga concordata nell'ambito di una valutazione complessiva.

⁹ Di seguito una lista delle principali condizioni cliniche da considerare per la profilassi pre-esposizione con Evusheld: pazienti che abbiano assunto nell'ultimo anno terapie che comportano deplezione dei linfociti B (ad es. rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab), pazienti in trattamento con inibitori della tirosin-chinasi Bruton, pazienti trattati con CarT, pazienti trapiantati di cellule ematopoietiche che hanno una malattia da rigetto o che stanno assumendo farmaci immunosoppressori, pazienti con malattia onco-ematologica in fase attiva, pazienti trapiantati di polmone, pazienti trapiantati di organo solido (diverso dal trapianto di polmone) entro 1 anno dal trapianto, pazienti trapiantati di organi solidi con recente trattamento per rigetto acuto con agenti che riducono le cellule T o B, pazienti con immunodeficienze combinate gravi, pazienti con infezione da HIV non in trattamento e una conta dei linfociti T CD4 <50 cellule/mm³.

Flowchart per il trattamento di soggetti non ospedalizzati con anticorpi monoclonali



**Il trattamento con anticorpi monoclonali oltre i 7 giorni dall'esordio dei sintomi può essere previsto solo in soggetti ospedalizzati non per COVID-19 con immunodeficienza e che presentino sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

Antivirali

Recentemente sono stati resi disponibili tre antivirali (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir e molnupiravir) per il trattamento di soggetti adulti con COVID-19 di grado lieve-moderato che non necessitano di ossigenoterapia supplementare, non ospedalizzati e che presentino almeno uno fra i seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa:

- Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva,
- Insufficienza renale cronica,
- Broncopneumopatia severa,
- Immunodeficienza primitiva o acquisita,
- Obesità [(Body Mass Index, BMI) ≥ 30],
- Malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia),
- Diabete mellito non compensato.

Il **remdesivir** è un farmaco antivirale (profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina), già autorizzato da EMA per il trattamento di casi COVID-19 con polmonite che richiedono

ossigenoterapia supplementare, che ha ottenuto a dicembre 2021 l'autorizzazione per l'estensione di indicazione relativa al trattamento di COVID-19 anche negli “adulti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa”.

Il trattamento, che prevede una somministrazione endovenosa al giorno per 3 giorni, deve essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi. I pazienti trattati con remdesivir in ambiente ambulatoriale devono essere monitorati secondo la pratica locale e la somministrazione deve essere effettuata in condizioni in cui è possibile trattare le reazioni di ipersensibilità severe, inclusa l'anafilassi.

Costituiscono controindicazioni al trattamento con remdesivir valori di transaminasi superiori a 5 volte i valori normali e eGFR <30 ml/min.

Per le specifiche in merito alle modalità di somministrazione e per ulteriori informazioni si rimanda alla scheda tecnica del medicinale Veklury® e alla scheda disponibile sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>). Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti è prevista la compilazione di un registro web AIFA.

Paxlovid®, associazione di **nirmatrelvir** (anche noto come PF-07321332) e **ritonavir**, è il primo farmaco antivirale orale ad essere stato autorizzato da EMA per il trattamento del COVID-19 in soggetti adulti, non ospedalizzati e ad alto rischio di sviluppare una malattia grave da COVID-19. Il medicinale contiene due principi attivi, nirmatrelvir e ritonavir, presenti in due compresse distinte: nirmatrelvir agisce riducendo la capacità del SARS-CoV-2 di replicarsi nell'organismo, mentre ritonavir (farmaco già da tempo utilizzato nel trattamento dell'infezione da HIV) non ha attività antivirale, ma funziona da booster farmacologico prolungando l'azione di nirmatrelvir.

La prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate dalle Regioni per la somministrazione e la distribuzione del farmaco e deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS, e indicati nell'ambito del Registro web (<https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>).

Paxlovid® deve essere somministrato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID 19, non oltre 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento consiste nell'assunzione di due compresse di nirmatrelvir e una compressa di ritonavir, due volte al giorno, per 5 giorni.

Paxlovid® è un inibitore del CYP3A e può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali principalmente metabolizzati dal CYP3A. Pertanto, è controindicata la co-somministrazione di Paxlovid® con medicinali altamente dipendenti dal CYP3A per la clearance e per i quali

concentrazioni plasmatiche elevate sono associate a eventi gravi e/o potenzialmente fatali. Inoltre, i medicinali che inducono il CYP3A possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di PF-07321332 e ritonavir e ridurre l'effetto terapeutico di Paxlovid®. Ulteriore controindicazione all'utilizzo di Paxlovid è rappresentata da un filtrato glomerulare < 30 mL/min e la posologia andrebbe ridotta a 1 capsula di nirmatrelvir + 1 di ritonavir due volte al giorno per valori di eGFR compresi tra 30 e 60 mL/min. Si richiama, pertanto, l'attenzione dei prescrittori sulla necessità di indagare in maniera accurata la funzionalità renale e l'anamnesi farmacologica del paziente al fine di controllare tutte le possibili interazioni farmacologiche con altri farmaci, in relazione alle quali nelle informazioni sul prodotto di Paxlovid® sono state incluse avvertenze e raccomandazioni (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf). Per un ulteriore supporto nella valutazione delle possibili interazioni farmacologiche si consiglia di consultare il sito: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

Il **molnupiravir** (un profarmaco metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N idrossicitidina) è un antivirale orale non ancora autorizzato da EMA, ma reso disponibile ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 26 novembre 2021).

La prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate dalle Regioni per la somministrazione e la distribuzione del farmaco e deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS, e indicati nell'ambito del Registro web (<https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>).

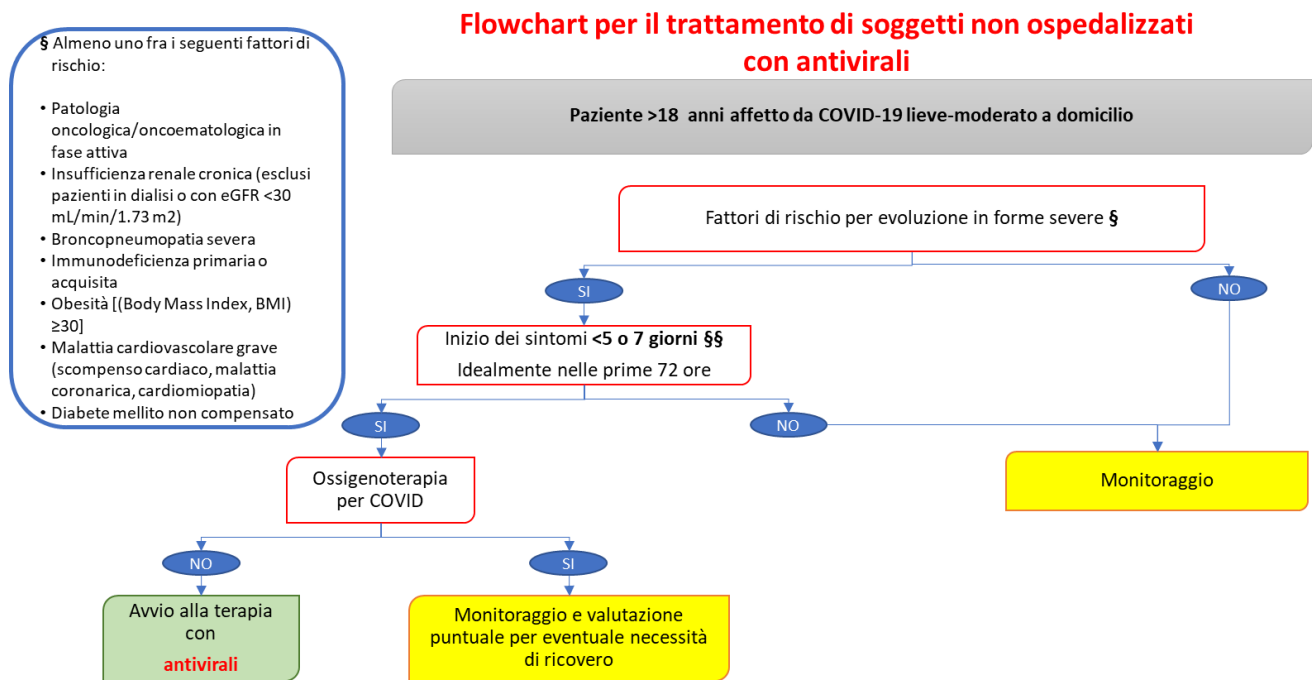
Molnupiravir deve essere somministrato il prima possibile dopo la conferma di diagnosi di COVID-19, non oltre 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. La dose raccomandata di molnupiravir è di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni. Sebbene i pazienti con compromissione renale severa siano stati esclusi dagli studi clinici e sebbene vi sia solo un'esperienza limitata sull'uso di molnupiravir in soggetti con qualsiasi grado di compromissione epatica, sulla base dei dati di farmacocinetica disponibili, non sono necessari aggiustamenti di dosaggio in caso di compromissione renale o epatica.

Si richiama, inoltre, l'attenzione sulla necessità di seguire appropriate misure contraccettive efficaci:

- per le donne potenzialmente fertili la contraccezione deve avvenire attraverso metodi efficaci (che includano necessariamente un metodo di barriera) per l'intera durata del trattamento e per almeno 4 giorni dopo la fine dello stesso;

- per gli uomini partner di donne potenzialmente fertili, la contraccezione deve avvenire per l'intera durata del trattamento con molnupiravir e per almeno 3 mesi dopo la fine dello stesso.

Per la prescrizione di molnupiravir, non essendo il farmaco autorizzato da EMA, ma disponibile in Italia tramite procedura emergenziale, è, inoltre, prevista la firma del consenso informato da parte del paziente.



§§ Tutti gli antivirali devono essere iniziati il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19: l'associazione nirmatrelvir-ritonavir e il molnupiravir entro 5 giorni, remdesivir entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi.

Indicazioni relative alla gestione domiciliare del COVID-19 in età pediatrica ed evolutiva

L'infezione da SARS-CoV-2 in età evolutiva è caratterizzata prevalentemente, in tutte le fasce di età (0-18 anni), da assenza di sintomi o da quadri clinici lievi (la grande maggioranza) e/o di moderata entità (forma asintomatica o pauci-sintomatica). In base ai dati dell'Istituto Superiore di Sanità disponibili¹⁰, degli oltre 144.000 decessi causati dal COVID in Italia fino a gennaio 2022, sono 44 quelli verificatisi in età evolutiva (0-18 anni) e prevalentemente, ma non esclusivamente, in soggetti fragili e/o con necessità assistenziali complesse (affetti da importanti e pregresse patologie e/o sindromi). Nei soggetti in età evolutiva i casi che hanno avuto necessità di cure intensive sono stati circa 1.000 in Italia dall'inizio della pandemia e sono aumentati nelle ultime settimane; fino all'introduzione della vaccinazione dai 12 anni di età i ricoveri in terapia intensiva sono stati a

¹⁰ <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati>

seguito di diagnosi di MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children); in quasi tutti i casi di MIS-C si è avuta la completa risoluzione del quadro e guarigione, e solo in una minoranza dei casi si sono manifestati esiti. In questi ultimi pazienti viene effettuato un programma di follow-up. Dall'inizio della campagna vaccinale dedicata ai soggetti in età pediatrica ed evolutiva, i casi gravi e/o bisognosi di cure intensive in soggetti affetti da COVID, si sono manifestati prevalentemente nei soggetti non vaccinati e/o non vaccinabili (< 12 anni, prevalentemente < 5 anni).

In età evolutiva i sintomi sono rappresentati principalmente da febbre (che può essere elevata e per più giorni), tosse (talvolta insistente/continua), faringodinia, rinite con congestione nasale, cefalea (nei più grandi), vomito e diarrea. Sintomi presenti e importanti nell'età adulta quali il dolore toracico, la dispnea, l'astenia, sono meno frequenti. In pazienti sintomatici è stata riscontrata raramente ipossiemia, al contrario di quanto accade negli adulti. I ragazzi più grandi, in età adolescenziale e preadolescenziale, possono accusare, invece, sintomi simili a quelli dell'adulto: alterazioni del gusto e dell'olfatto, vomito, mal di testa e dolore toracico.

Nei bambini asintomatici non occorre somministrare alcun farmaco, mentre in quelli che accusano sintomi simil-influenzali è consigliabile, in caso di necessità (febbre >38,5°C, mal di gola, cefalea, dolori articolari ecc.), su indicazione del Pediatra/Medico curante, somministrare terapia sintomatica con Paracetamolo (10 - 15 mg/kg/dose ogni 4-6 ore) o Ibuprofene (da 20 mg a 30 mg per kg di peso corporeo al giorno, sempre a stomaco pieno, divisi in tre dosi, ogni 6-8 ore).

Durante la malattia è opportuno che il paziente stia a riposo e che assuma liquidi.

È raro che un bambino o un adolescente debba essere ricoverato in ospedale per cui, nella maggioranza dei casi, i pazienti in età pediatrica possono essere assistiti a domicilio, nel rispetto delle misure di isolamento e mantenendo un contatto quotidiano (telefonico o tramite teleconsulto) con il Pediatra/Medico curante per il monitoraggio del quadro clinico.

È importante considerare, perché responsabili di un aumentato rischio di necessità di cure intensive e gravate da un aumentato rischio di letalità (per quanto rarissima), fattori di rischio e di necessità di ospedalizzazione quali:

- età < 1 anno (particolarmente nei primi 6 mesi),
- trapianto di organo solido,
- trapianto di cellule staminali emopoietiche nei 12 mesi precedenti,
- presenza di patologie croniche:
 - cardiopatie,
 - malattie polmonari croniche,
 - sindromi malformative,

- diabete,
- patologie onco-ematologiche,
- epilessia,
- patologie neurologiche,
- disordini del metabolismo,
- nefropatie,
- immunodeficienze primitive.

È importante, inoltre, non trascurare tutte le altre possibili cause di ospedalizzazione considerando sempre tutte le possibili diagnosi differenziali.

Nel controllo a domicilio, la comparsa di segnali di aggravamento, quali scarsa reattività e/o scarsa vivacità, sonnolenza, astenia ingravescente, anoressia importante con difficoltà ad assumere anche liquidi, tachicardia a riposo in apiressia, cianosi, dispnea a riposo, febbre elevata, ipotensione, dolore toracico possono rendere necessaria una valutazione ospedaliera: in ogni caso devono essere considerate con attenzione tutte quelle situazioni in cui i genitori rilevano un malessere importante e/o un comportamento significativamente diverso dalla solita normalità.

Prestazioni in Telemedicina

Nell'attuale situazione di emergenza sanitaria il ricorso a prestazioni a distanza è pienamente giustificato poiché queste consentono la continuità delle cure per i pazienti in quarantena/isolamento garantendo la fruizione di servizi sanitari senza che il paziente debba recarsi presso le strutture sanitarie.

Per la descrizione puntuale delle diverse prestazioni si rimanda alle “Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina” redatte dal Ministero della Salute ed approvate con l'accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 17 dicembre 2020 ed alle “Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni e servizi di teleriabilitazione da parte delle professioni sanitarie” redatte dal Ministero della Salute ed approvate con l'accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 18 novembre 2021.

In relazione all'infezione da SARS-CoV-2, come riportato nelle “Indicazioni *ad interim* per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19” (ISS COVID-19 n.12/2020) redatte dall'Istituto Superiore di Sanità, sono state individuate quattro tipologie di persone che necessitano di controlli sanitari nel luogo adibito a domicilio:

- 1) asintomatici che sono venuti in contatto con caso COVID-19 positivo;
- 2) paucisintomatici che sono venuti in contatto con caso COVID-19 positivo, con test COVID-19 negativo;

- 3) paucisintomatici con test COVID-19 positivo;
- 4) dimessi dall'ospedale clinicamente guariti, ancora COVID-19 positivi.

Questo elenco è stato concepito per tenere sotto controllo sanitario le persone che si sono contagiate o che siano sospettate di esserlo, in base alle conoscenze attuali circa il nuovo coronavirus SARS-CoV-2, al fine di contrastare la diffusione del contagio e per sorvegliare eventuali aggravamenti clinici legati alla malattia virale anche in telemedicina.

Si sconsiglia, a titolo precauzionale, l'utilizzo dei servizi in telemedicina nelle seguenti situazioni:

- paziente non conosciuto prima dell'emergenza sanitaria che al primo contatto mostri anche uno solo dei seguenti segni: stato di coscienza alterato, dispnea a riposo, pressione sistolica minore o uguale 100 mmHg in più rilevazioni nell'arco della giornata (se tale misurazione è eseguibile presso il paziente). In questi casi, è indicata la valutazione in presenza da parte del medico e l'eventuale invio del paziente al ricovero ospedaliero, secondo le procedure previste;
- pazienti con patologie acute o riacutizzazioni di patologie croniche in atto, anche se indirizzati all'isolamento (a eccezione di piccoli traumatismi gestibili, salvo complicazioni, in ambito domiciliare);
- pazienti con patologie croniche e fragilità o con disabilità che rendano imprudente la permanenza a domicilio in presenza di sintomi da COVID-19.

Naturalmente, la valutazione finale degli strumenti idonei per il singolo paziente, che, in caso di telemedicina prevedono la raccolta del consenso informato del paziente, spetta al medico, che ne ha la responsabilità e deve essere effettuata considerando il contesto organizzativo locale.

RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI
per la gestione domiciliare di COVID-19
Vers. 7 – Agg. 09/02/2022

FARMACI SINTOMATICI

Terapia sintomatica

Paracetamolo o FANS possono essere utilizzati in caso di febbre o dolori articolari o muscolari (a meno che non esista chiara controindicazione all'uso). Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico.

FARMACI DA UTILIZZARE SOLO IN SPECIFICHE FASI DELLA MALATTIA

Antivirali

Recentemente sono stati resi disponibili tre antivirali (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir e molnupiravir) per il trattamento di soggetti adulti con COVID-19 che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19.

Il paziente **non deve essere ospedalizzato** a causa di COVID-19, deve presentare una forma di **grado lieve-moderato** e almeno uno fra i seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa:

- Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
- Insufficienza renale cronica
- Broncopneumopatia severa
- Immunodeficienza primitiva o acquisita
- Obesità [(Body Mass Index, BMI) ≥30]
- Malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)
- Diabete mellito non compensato

Remdesivir – Veklury®

informazioni per gli operatori sanitari

<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

Il **remdesivir** è un farmaco antivirale (profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina), già autorizzato da EMA per il trattamento del COVID-19 con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare, ha ottenuto a dicembre 2021 l'autorizzazione per l'estensione di indicazione relativa al trattamento del COVID-19 negli "adulti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa".

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi.

Il dosaggio raccomandato di remdesivir negli adulti è:

- giorno 1: singola dose di carico di remdesivir 200 mg

<p>Nirmatrelvir/ritonavir – Paxlovid®</p> <p>Informazioni per gli operatori sanitari</p> <p>https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/paxlovid</p> <p>Molnupiravir – Lagevrio®</p>	<p>somministrata tramite infusione endovenosa</p> <ul style="list-style-type: none"> dal giorno 2 in poi: 100 mg somministrati una volta al giorno tramite infusione endovenosa. <p>La durata totale del trattamento deve essere di 3 giorni.</p> <p>I pazienti devono essere monitorati durante il trattamento con remdesivir.</p> <p>La somministrazione del farmaco in ambiente ambulatoriale deve essere monitorata secondo la pratica locale. L'utilizzo deve avvenire in condizioni in cui è possibile trattare le reazioni di ipersensibilità severe, inclusa l'anafilassi.</p> <p>Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti è prevista la compilazione di un registro web AIFA.</p> <p>Paxlovid® (nirmatrelvir-ritonavir) è il primo farmaco antivirale orale ad essere stato autorizzato da EMA per il trattamento del COVID-19 in soggetti adulti, non ospedalizzati e ad alto rischio di sviluppare una malattia grave da COVID-19. Il medicinale contiene due principi attivi, nirmatrelvir e ritonavir, presenti in due compresse distinte: nirmatrelvir agisce riducendo la capacità del SARS-CoV-2 di replicarsi nell'organismo, mentre ritonavir (farmaco già da tempo utilizzato nel trattamento dell'infezione da HIV) non ha attività antivirale ma funziona da booster farmacologico prolungando l'azione di nirmatrelvir.</p> <p>Paxlovid® deve essere somministrato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19, non oltre 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento consiste nell'assunzione di due compresse di nirmatrelvir e una compressa di ritonavir, due volte al giorno, per 5 giorni.</p> <p>Per le avvertenze e precauzioni d'impiego si veda il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto - RCP (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf).</p> <p>Si richiama l'attenzione dei prescrittori sulla necessità di indagare in maniera accurata l'anamnesi farmacologica del paziente in quanto il ritonavir ha importanti interazioni farmacologiche con molti farmaci, in relazione alle quali nelle informazioni sul prodotto di Paxlovid sono state incluse avvertenze e raccomandazioni. Per un ulteriore supporto nella valutazione delle possibili interazioni farmacologiche si consiglia di consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/.</p> <p>Il molnupiravir è un farmaco antivirale (profarmaco metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N-idrossicitidina), non ancora autorizzato da EMA, ma reso disponibile ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto</p>
---	---

<p>informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/uso-degli-antivirali-orali-per-covid-19</p>	<p>Ministeriale del 26 novembre 2021).</p> <p>Molnupiravir deve essere somministrato il prima possibile dopo la conferma di diagnosi di COVID-19, non oltre 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi.</p> <p>La dose raccomandata di molnupiravir è di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.</p> <p>Per le avvertenze e precauzioni d'impiego si vedano le informazioni per gli operatori sanitari (https://www.aifa.gov.it/uso-degli-antivirali-orali-per-covid-19). Si richiama l'attenzione sulla necessità di seguire appropriate misure contraccettive.</p> <p><u>Nelle donne potenzialmente fertili</u> utilizzare un metodo di contraccezione efficace (che includa necessariamente un metodo di barriera), per l'intera durata del trattamento e per almeno 4 giorni dopo la fine del trattamento stesso.</p> <p><u>Negli uomini, partner di donna potenzialmente fertile</u>, la contraccezione deve avvenire per l'intera durata del trattamento e per almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con molnupiravir.</p> <p>Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro web AIFA, inoltre, non essendo il farmaco autorizzato da EMA, ma disponibile in Italia tramite procedura emergenziale, è prevista la firma del consenso informato da parte del paziente.</p>
<p>Anticorpi Monoclonali</p> <p>bamlanivimab/etesevimab</p> <p>informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</p> <p>casirivimab/imdevimab – Ronapreve® (600/600 mg)</p> <p>informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</p> <p>sotrovimab – Xevudy®</p>	<p>Gli anticorpi monoclonali disponibili in Italia sono: l'associazione casirivimab/imdevimab, l'associazione bamlanivimab/etesevimab e il sotrovimab.</p> <p>Gli anticorpi monoclonali casirivimab/imdevimab e il sotrovimab sono stati autorizzati dall'EMA, mentre l'associazione bamlanivimab/etesevimab, è stata resa disponibile ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 e del 12 luglio 2021).</p> <p>La popolazione candidabile alla terapia con i tre trattamenti è rappresentata da soggetti di età pari o superiore a 12 anni (e almeno 40 Kg), positivi al SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato e che sono ad alto rischio di COVID-19 severa. Tra i possibili fattori di rischio si includono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • età >65 anni; • avere un indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) ≥30, oppure >95% percentile per età e per genere; • insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi; • diabete mellito non controllato (HbA1c ≥9.0% o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche; • immunodeficienza primitiva o secondaria; • malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con

informazioni per gli operatori sanitari

<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>

concomitante danno d'organo)

- broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2);
- Epatopatia cronica
- Emoglobinopatie
- Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.

COVID-19 deve essere di recente insorgenza (comunque da non oltre 7 giorni). Il trattamento è possibile oltre i sette giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

Per tutti i tre trattamenti è prevista un'unica somministrazione ai seguenti dosaggi:

- bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1.400 mg) per via EV
- casirivimab (600 mg) + imdevimab (600 mg) per via EV; l'associazione può essere somministrata alla stessa posologia per via sottocutanea, qualora la somministrazione endovenosa non sia fattibile e comporti un ritardo nel trattamento.
- sotrovimab (500 mg) per via EV

Per le modalità e la durata si vedano le informazioni per gli operatori sanitari (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>).

La somministrazione deve essere monitorata fino ad un'ora dopo il termine dell'infusione da parte di un operatore sanitario adeguatamente formato ed in grado di gestire eventuali reazioni avverse gravi.

Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro web AIFA. Per l'associazione bamlanivimab/etesevimab, non ancora autorizzato da EMA, ma disponibile in Italia tramite procedura emergenziale, è inoltre prevista la firma del consenso informato da parte del paziente.

L'efficacia degli anticorpi monoclonali potrebbe essere ridotta nei pazienti che presentano anticorpi anti SARS-COV-2 o per alcune varianti virali; di questo si dovrà tener conto in sede di scelta terapeutica anche in relazione alla situazione epidemiologica locale. Sulla base dei dati disponibili, si riporta nella tabella di seguito l'efficacia nei confronti delle VOC per ciascuno degli anticorpi monoclonali disponibili in Italia

Efficacia in vitro rispetto alle VOC circolanti degli anticorpi monoclonali disponibili in Italia (<https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/emerging-variants/emerging-covid-19-variants/>)

Variante (WHO label/ Pango lineage)	Bamlanivimab + etesevimab	casirivimab + imdevimab (Ronapreve)	Sotrovimab (Xevudy)
Omicron B.1.1.529	Attività neutralizzante assente	Attività neutralizzante assente	Attività neutralizzante conservata
Delta B.1.617.2	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata
Gamma P.1	Attività neutralizzante marcatamente ridotta	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata
Beta B.1.351	Attività neutralizzante marcatamente ridotta	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata
Alpha B.1.1.7	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata

Corticosteroidi

Scheda Informativa AIFA:

<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

L'uso dei **corticosteroidi** è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno.

Tale raccomandazione si basa sul fatto che attualmente esistono evidenze di un benefico clinico di tali farmaci solo in questo setting di pazienti/fase di malattia. Si sottolinea, inoltre, che nella fase iniziale della malattia (nella quale prevalgono i fenomeni connessi alla replicazione virale) l'utilizzo del cortisone potrebbe avere un impatto negativo sulla risposta immunitaria sviluppata.

L'uso dei corticosteroidi a domicilio può essere considerato nei pazienti che presentano fattori di rischio di progressione di malattia verso forme severe, in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia e qualora non sia possibile nell'immediato il ricovero per sovraccarico delle strutture ospedaliere.

Lo studio che ha dimostrato la riduzione di mortalità con basse dosi di corticosteroidi ha utilizzato il desametasone al dosaggio di 6 mg per un massimo di 10 giorni. Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti (metilprednisolone 32 mg, prednisone 40mg, idrocortisone 160mg).

È importante, infine, ricordare che in molti soggetti con malattie croniche l'utilizzo del cortisone può determinare importanti eventi avversi che rischiano di complicare il decorso della malattia virale. Valga come esempio a tutti noto, quello dei soggetti diabetici in cui sia la presenza di un'infezione, sia l'uso del cortisone possono gravemente destabilizzare il controllo glicemico.

<p>Eparine</p> <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p>	<p>L'uso delle eparine (solitamente le eparine a basso peso molecolare) nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali linee guida e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità.</p> <p>L'utilizzo routinario delle eparine non è raccomandato nei soggetti non ospedalizzati e non allettati a causa dell'episodio infettivo, in quanto non esistono evidenze di un benefico clinico in questo setting di pazienti / fase di malattia. Nel caso di soggetto allettato possono essere usati i dosaggi profilattici dei vari composti eparinici disponibili.</p> <p>È importante ricordare che l'infezione da SARS-CoV-2 non rappresenta una controindicazione a continuare la terapia anticoagulante orale (con AVK o NAO) o la terapia antiaggregante anche doppia già in corso.</p>
FARMACI NON RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19	
<p>Antibiotici</p> <p>Scheda AIFA Informativa (relativa ad azitromicina): https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p>	<p>L'utilizzo di antibiotici non è raccomandato per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2.</p> <p>Recenti studi clinici randomizzati ben condotti (che nella maggior parte dei casi valutavano l'efficacia dell'azitromicina) hanno dimostrato che l'utilizzo di un antibiotico, da solo o associato ad altri farmaci, con particolare riferimento all'idrossiclorochina, non modifica il decorso clinico della malattia.</p> <p>L'uso di un antibiotico può essere considerato solo quando si sospetta la presenza di una sovrapposizione batterica, in rapporto al quadro clinico generale del paziente.</p> <p>Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può inoltre determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future.</p>
<p>Idrossiclorochina</p> <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p>	<p>L'utilizzo di cloroquina o idrossiclorochina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.</p> <p>Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono per una sostanziale inefficacia del farmaco a fronte di un aumento degli eventi avversi, seppure non gravi. Ciò rende negativo il rapporto fra i benefici e i rischi dell'uso di questo farmaco.</p>
<p>Lopinavir / ritonavir Darunavir / ritonavir o cobicistat</p> <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p>	<p>L'utilizzo di lopinavir / ritonavir o darunavir / ritonavir o cobicistat non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.</p> <p>Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono tutti per un'inefficacia di questi approcci farmacologici.</p>

Le raccomandazioni fornite riflettono la letteratura e le indicazioni esistenti e verranno aggiornate in relazione alla rapida evoluzione delle evidenze scientifiche. Per un maggiore dettaglio sulle singole schede è possibile consultare il sito istituzionale dell'AIFA al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19> .

Dalle linee di indirizzo fornite è esclusa l'ossigenoterapia che rappresenta un presidio terapeutico essenziale in presenza di insufficienza respiratoria e per il cui corretto utilizzo si rimanda alle raccomandazioni specifiche. In aggiunta a queste raccomandazioni occorre precisare che i soggetti in trattamento cronico (ad esempio con antipertensivi, ACE-inibitori o statine) è raccomandato che proseguano il loro trattamento fino a differenti disposizioni del proprio medico. I soggetti in trattamento immunosoppressivo cronico in ragione di un precedente trapianto di organo solido piuttosto che per malattie a patogenesi immunomediata, potranno proseguire il trattamento farmacologico in corso a meno di diversa indicazione da parte dello specialista curante.

Bibliografia essenziale-

1. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. Management of persons with COVID-19. Bethesda, MD NIH; 2020
<https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
2. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395:1054–62
3. Chen T, et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Apr 11: glaa089
4. Jutzeler CR, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Aug 4:101825
5. Cleveland Clinic. Predict hospitalization risk for COVID-19 positive.
<https://riskcalc.org/COVID19Hospitalization/>
6. World Health Organization (WHO). Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts Interim guidance. WHO 2020 [updated 24 september 2021]
7. Huang CC, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *Lancet* 2020; 395:497-506 Richardson S, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323: 2052-9
8. Report ISS sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia Aggiornamento del 10 gennaio 2022
9. Ferguson N, Ghani A, Hinsley W, Volz E, team obotICC-r. Report 50: Hospitalisation risk for Omicron cases in England 2021 [Available from: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2021-12-22-COVID19-Report-50.pdf>]
10. Bager P, Wohlfahrt J, Bhatt S, Edslev SM, Sieber RN, Ingham AC, et al. Reduced Risk of Hospitalisation Associated With Infection With SARS-CoV-2 Omicron Relative to Delta: A Danish Cohort Study 2022 [Available from: <https://ssrn.com/abstract=4008930>]

11. Sheikh A, Kerr S, Woolhouse M, McMenamin J, Robertson C. Severity of Omicron variant of concern and vaccine effectiveness against symptomatic disease: national cohort with nested test negative design study in Scotland 2021 [Available from: <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/severity-of-omicron-variant-of-concern-and-vaccine-effectiveness->
12. Christensen PA, Olsen RJ, Long SW, Snehal R, Davis JJ, Saavedra MO, et al. Signals of significantly increased vaccine breakthrough, decreased hospitalization rates, and less severe disease in patients with COVID-19 caused by the Omicron variant of SARS-CoV-2 in Houston, Texas. medRxiv. 2022:2021.12.30.21268560
13. Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, Kahn R, Lipsitch M, Tartof SY. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California. medRxiv. 2022:2022.01.11.22269045
14. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, Amoako DG, Everatt J, Bhiman JN, Scheepers C, Tebeila N, Chiwandire N, du Plessis M, Govender N, Ismail A, Glass A, Mlisana K, Stevens W, Treurnicht FK, Makatini Z, Hsiao NY, Parboosing R, Wadula J, Hussey H, Davies MA, Boulle A, von Gottberg A, Cohen C. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet*. 2022 Jan 19:S0140-6736(22)00017-4. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00017-4. Epub ahead of print. PMID: 35065011; PMCID: PMC8769664
15. Luks AM, et al. Pulse oximetry for monitoring patients with COVID-19 at home. Potential pitfalls and practical guidance. *Ann Am Thorac Soc*. 2020; 17: 1040-6
16. National Health Service UK. Pulse oximetry to detect early deterioration of patients with COVID-19 in primary and community care settings. Publications approval reference: 001559 (11 June 2020, updated 7 October 2020)
17. Bohannon RW et al. 1-Minute Sit-to-Stand Test: systematic review of procedures, performance, and clinimetric properties. *J Cardiopulm Rehab Prevent*. 2019; 39: 2-8
18. O'Driscoll BR, et al. British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group; BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax* 2017; 72: ii1-ii90
19. Binita K, et al. Emergency oxygen therapy: from guideline to implementation. *Breath* 2013; 9: 246-254

20. Crook S, et al. A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 49: 1601871
21. Mehmet H, et l. What is the optimal chair stand test protocol for older adults? A systematic review. *Disabil Rehabil.* 2020; 42: 2828-283
22. Greenhalgh T, et al. Covid-19: a remote assessment in primary care. *Br Med J* 2020; 368: m1182
23. Indicazioni *ad interim* per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Aggiornamento del Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020. Versione 5 febbraio 2021
24. Li L, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(5):460-470. Published correction appears in *JAMA* 2020; 324(5): 519. doi:10.1001/jama.2020.10044
25. Renn A, et al. Fruitful neutralizing antibody pipeline brings hope to defeat SARS-Cov-2. *Trends Pharmacol Sci.* 2020; 41(11): 815-29. doi:10.1016/j.tips.2020.07.004
26. Chen P, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*, 202. doi:10.1056/NEJMoa2029849
27. US Food and Drug Administration. FDA issues Emergency Use Authorization for convalescent plasma as potential promising COVID–19 treatment, another achievement in administration’s fight against pandemic. Published August 23, 2020. Accessed December 22, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fdaissues-emergency-use-authorization-convalescentplasma-potential-promising-covid-19-treatment>
28. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibody for treatment of COVID-19. Published November 9, 2020. Accessed December 22, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/pressannouncements/coronavirus-covid-19-update-fdaauthorizes-monoclonal-antibody-treatmentcovid-19>
29. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Published November 21, 2020. Accessed December 22, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/pressannouncements/coronavirus-covid-19-update-fdaauthorizes-monoclonal-antibodies-treatmentcovid-19>

30. Wang P. et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. *BioRxiv* 2021 *preprint* doi:<https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>
31. Starr et al., Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19 *Science* 2021; 371: 850-4
32. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA Authorizes Additional Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Certain Adults Published December 2021. Accessed December 2021 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>
33. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 Published December 2021. Accessed December 2021 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>
34. Agostiniani R et al. Providing pediatric well-care and sick visits in the COVID-19 pandemic era: the recommendations of the Italian pediatric society. *Italian Journal Pediatrics*, (2020) 46:133 doi.org/10.1186/s13052-020-00899-w
35. Bellino S. et al. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics* (2020) 146 doi: 10.1542/peds.2020-009399
36. Bellino S et al Pediatric COVID-19 Cases Prelockdown and Postlockdown in Italy. *Pediatrics* 2021; 147 doi: 10.1542/peds.2020-035238
37. Cattalini M. et al Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Italian Journal Pediatrics* 2021; 47:24 doi.org/10.1186/s13052-020-00980-w
38. Cianci P. et al Children with special health care needs attending emergency department in Italy: analysis of 3479 cases. *Italian Journal Pediatrics* 2020; 46:173 doi.org/10.1186/s13052-020-00937-w
39. Indicazioni *ad interim* per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19". Versione del 13 aprile 2020. Rapporti ISS COVID-19 n. 12/2020

40. Ciofi degli Atti ML et al. Facing SARS-CoV-2 Pandemic at a COVID-19 Regional Children's Hospital in Italy. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Sep;39(9)
41. Consiglio CR et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell.* 2020 Nov 12; 183(4):968-981
42. De Rose DU et al. Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. *Ital J Pediatr.* 2020 Apr 29;46(1):56
43. Garazzino S et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill.* 2020 May;25(18)
44. Jordan I, Fernandez de Sevilla M et al. Transmission of SARS-CoV-2 infection among children in summer schools applying stringent control measures in Barcelona, *Spain Journal of Infectious Diseases*, 2021, in press
45. Lubrano R. et al Point of view of the Italians pediatric scientific societies about the pediatric care during the COVID-19 lockdown: what has changed and future prospects for restarting. *Italian Journal Pediatrics*, (2020) 46:142 doi.org/10.1186/s13052-020-00907-w
46. Romani L et al. COVID-19 in Italian paediatric patients: The experience of a tertiary children's hospital. *Acta Paediatr.* 2020 Jul.
47. Venturini E et al, Treatment of Children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Italian Journal Pediatrics*, (2020) 46:139 doi.org/10.1186/s13052-020-00900-w
48. Vivanti A et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*, 2020: 11
49. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Jun;39(6):469-477